

# 维达列汀主要杂质的合成

彭嘉勋<sup>1</sup>, 毛雨<sup>2</sup>(1.湖南工程学院, 湖南 湘潭 411101; 2.长沙荣光达生物科技有限公司, 长沙 410013)

**摘要:** 目的 为了加强抗糖尿病药物维达列汀原料药的质量控制, 合成了维达列汀的 3 个特定杂质。方法 维达列汀(**1**)经闭环反应制得杂质 **A**; 以杂质 **A** 为原料经水解反应制得杂质 **B**; 维达列汀(**1**)经水解反应、酯化反应和闭环反应制得杂质 **B** 和杂质 **C**。结果 合成的 3 种杂质的结构经过 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 和 LC-MS 确证, 纯度经 HPLC 检测 >97%。结论 合成的 3 种杂质可以作为维达列汀原料药质量控制的杂质对照品。

**关键词:** 维达列汀; 杂质; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)04-0527-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.011

## Synthesis of the Main Impurities of Vildagliptin

PENG Jiaxun<sup>1</sup>, MAO Yu<sup>2</sup>(1.Hunan Institute of Engineering, Xiangtan 411101, China; 2.Changsha Rongguangda Biological Technology Co., Ltd., Changsha 410013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To conduct the quality control of an oral antidiabetic vildagliptin, three impurities recorded in quality specifications were prepared. **METHODS** Impurity **A** was obtained from vildagliptin(**1**) by ring-closure reaction. Impurity **B** was generated in impurity **A** by hydrolytic reaction. Impurity **B** and impurity **C** could be also synthesized from vildagliptin(**1**), via hydrolytic reaction, esterification and ring-closure reaction. **RESULTS** The chemical structures of the three impurities were confirmed by LC-MS, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR. The purities were >97% as determined by HPLC. **CONCLUSION** The synthesized impurities can be used as the standard substances in the quality control of vildagliptin.

**KEY WORDS:** vildagliptin; impurity; synthesis

维达列汀(vildagliptin, **1**), 商品名为 Galvus, 化学名为(S)-1-[2-(3-羟基金刚烷-1-氨基)乙酰基]吡咯烷-2-甲氰, 是由诺华公司开发的一种高选择性、竞争性的二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase VI, DPP-4)抑制剂, 能有效治疗 2 型糖尿病<sup>[1]</sup>。临床研究显示, 维达列汀单独或与其他抗糖尿病药(如二甲双胍、磺酰脲类药和唑啉二酮类药)联用均可有效控制患者体内的血糖浓度<sup>[2]</sup>。体内肠促胰岛素主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素(gastric inhibitory polypeptide, GIP), 这 2 种激素共同维持和平衡机体的葡萄糖浓度<sup>[3]</sup>。由于 GLP-1 和 GIP 在人体内的半衰期很短, 极容易被 DPP-4 水解<sup>[4]</sup>, 而 2 型糖尿病患者的十二指肠膜 K 细胞分泌 GIP 功能受损, 仅依靠胃肠道 L 细胞分泌的 GLP-1 调节血糖浓度<sup>[5]</sup>。维达列汀通过与 DPP-4 结合抑制该酶的活性, 提高内源性 GLP-1 的活性, 进而间接的促使胰岛 B 细胞产生胰岛素并增强胰岛素的敏感性, 最终达到调节和稳定血糖的疗效<sup>[6]</sup>。此外,

维达列汀耐受性良好, 具有保护胰岛 β 细胞和改善延缓胃排空等优良特点<sup>[7]</sup>。

维达列汀及其有关化合物的专利将于 2019 年到期, 而目前国内并无对应的仿制药。因此, 维达列汀对照品的研发和生产引起了科研人员的极大关注<sup>[8]</sup>。维达列汀目前的合成工艺是以 L-脯氨酸和盐酸金刚烷胺为起始原料, 经过一系列化学反应最终得到维达列汀<sup>[9-10]</sup>。通过对维达列汀原料药的质量研究, 发现维达列汀成品中包含了 3 个杂质 **A~C**, 通过精制很难去除, 这对维达列汀原料药的质量控制产生了负面影响<sup>[11-12]</sup>。本研究采用了简便的方法合成了杂质 **A~C**, 并且经过 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 和 LC-MS 确认结构。3 种杂质的合成路线见图 1。

本实验以维达列汀为起始原料, 在 HBr-CH<sub>3</sub>COOH 通过关环反应得到杂质 **A**, 经过硅胶柱层析得到纯品, 收率 65.5%, 纯度 99.5%; 以杂质 **A** 为原料在甲基磺酸和回流条件下发生水解反应得到杂质 **B**, 收率 80.3%, 纯度 98.0%; 以维达列

汀为原料,通过水解反应得到杂质 C,收率 90.8%,纯度 98.6%;以杂质 C 为原料,通过酯化反应得到中间体(2),收率 76.6%;以中间体(2)为原料经关环反应得到杂质 B,收率 72.1%,纯度 97.5%。

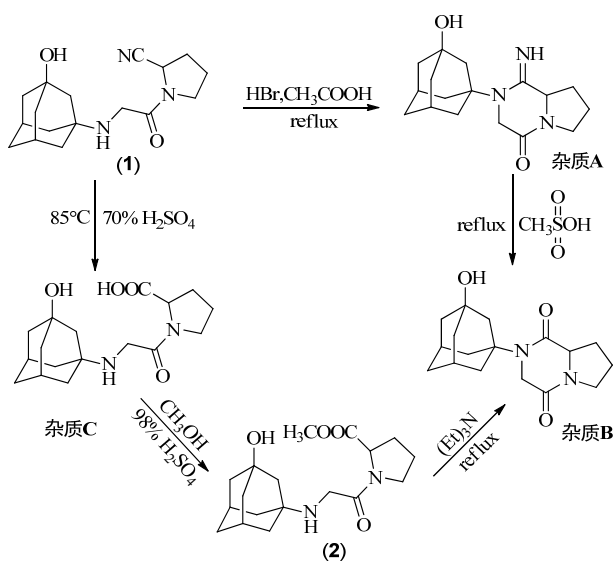


图 1 杂质 A~C 的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of impurities A-C

## 1 仪器与试剂

AVANCE-500 核磁共振仪(Bruker 公司, TMS 为内标,以氘代  $\text{CDCl}_3$  或氘代 DMSO 为溶剂); LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司);薄层色谱采用薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂);Agilent 液质联用单四极杆质谱仪(美国 Agilent 公司)。

维达列汀片(诺华制药有限公司,批号:2161291);硅胶粉(100~200 目,青岛海洋化工厂分厂,批号:0150129);甲基磺酸(泰州苏宁化工有限公司,批号:20120120-37);溴化氢、甲醇购自天津市大茂化学试剂厂;浓硫酸、冰醋酸、三乙胺购自上海邦成化工有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 2-(3-羟基金刚烷-1-基)-1-亚胺六氢吡咯[1,2-a]哌嗪-4-酮(杂质 A)的合成

将化合物 1(3.1 g, 10.0 mmol)溶于 30%的  $\text{HBr-CH}_3\text{COOH}$  溶液(30 mL,  $\text{HBr}$  气体溶解在  $\text{CH}_3\text{COOH}$  中),回流搅拌 8 h。反应毕,减压浓缩除去溶剂,再加入乙醇(20 mL),加热至全部溶解,冷却至室温搅拌 2 h,过滤,滤饼 40 °C 鼓风干燥 6 h。得到白色固体杂质 A(2.0 g, 收率 65.5%),纯度 99.5%[HPLC 面积归一法:色谱柱为 YMC-Pack ODS-2(4.6 mm×250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相为

0.05 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾水溶液-乙腈-四氢呋喃(体积比为 35 : 55 : 10),检测波长为 210 nm,流速为 1.2 mL·min<sup>-1</sup>,进样体积为 10  $\mu\text{L}$ ,柱温为 40 °C,杂质 A 的保留时间 3.3 min,化合物 1 的保留时间 5.9 min]。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 1.37~2.23(m, 18H), 3.46~3.58(m, 1H, NCH), 4.18(d,  $J=16.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.64(d,  $J=8.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 8.49(s, 1H, NH), 9.01(s, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 23.2, 30.1, 31.1, 31.2, 34.0, 36.9, 37.2, 43.5, 43.7, 44.4, 46.4, 49.5, 59.9, 65.6, 68.7, 162.9, 163.2。mp: 112~115 °C (文献 [12] 值 110.5~112.5 °C)。ESI-MS( $m/z$ ): 304.18[M+H]<sup>+</sup>。

### 2.2 2-(3-羟基金刚烷-1-基)六氢吡咯[1,2-a]哌嗪-1,4-二酮(杂质 B)的合成

将杂质 A(1.5 g, 4.9 mmol)和甲基磺酸(0.48 g, 4.9 mmol)加入到乙酸乙酯(20 mL),回流下搅拌 12 h,反应毕,加热浓缩得到油状物,经硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯:甲醇=15 : 1),得到白色固体杂质 B(1.2 g, 收率 80.3%),纯度 98.0%(HPLC 检测条件同杂质 A,杂质 B 的保留时间为 7.8 min)。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.48~2.21(m, 17H), 2.71~3.01(m, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 3.53~3.58(m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.84~4.07(m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.13(m,  $\text{NCHCH}_2$ , 1H); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.2, 29.0, 31.0, 31.1, 35.0, 38.6, 38.9, 44.0, 44.1, 45.2, 47.7, 48.2, 60.8, 61.7, 69.9, 164.5, 168.8。mp: 201~204 °C(文献[12]值 198.7~201.6 °C)。ESI-MS( $m/z$ ): 305.20[M+H]<sup>+</sup>。

### 2.3 (S)-1-[2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基]吡咯烷-2-甲酸(杂质 C)的合成

将化合物 1(5.0 g, 16.5 mmol)溶于 70%的  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶液(50 mL),加热至 85 °C,保温搅拌 5 h。反应毕,减压蒸除溶剂,加入甲醇(30 mL)稀释,再加入无水硫酸钠干燥,过滤,加热浓缩得杂质 C 的粗品。将 C 加入到无水乙醇(20 mL)中,加热至溶解,停止加热自然冷至室温,放于冰箱中冷藏 24 h,过滤,滤饼在 50 °C 鼓风干燥 6 h,得到白色固体杂质 C(4.8 g, 收率 90.8%),纯度 98.6%(HPLC 检测条件同杂质 A,杂质 C 的保留时间为 5.1 min)。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.23~1.83(m, 14H), 1.90~1.95(m, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.01~2.07(m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.21~3.27(m, 1H,

NCH), 3.44~3.65(m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.86(d, *J*=9.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.19(s, 1H, NH), 4.62(s, 1H, OH), 8.71(s, 1H, COOH); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 22.1, 34.0, 38.5, 38.7, 39.0, 39.3, 39.5, 39.7, 39.8, 44.5, 46.8, 46.9, 47.0, 52.5, 68.2, 171.1, 171.6. mp: 201~203 °C(文献[12]值 201.6~204.3 °C)。ESI-MS(*m/z*): 323.06[M+H]<sup>+</sup>。

#### 2.4 2-(3-羟基金刚烷-1-基)六氢吡咯[1,2-*a*]哌嗪-1,4-二酮(杂质 B)的合成

将杂质 C(3.0 g, 9.3 mmol)溶于甲醇(20 mL), 搅拌下逐滴加入 98%浓硫酸(0.5 mL), 室温反应 6 h。反应结束后 40 °C减压旋蒸除去甲醇, 得到黄色油状物, 经硅胶柱层析分离纯化(体积比为乙酸乙酯: 甲醇=20: 1), 得到无色油状物化合物 2(2.4 g, 收率 76.6%)。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55~2.03(m, 14H), 2.12~2.30(m, 4H, NHCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 3.59~3.66(m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.71(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73~3.80(m, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.08~4.13(m, 1H, NCH), 4.54(s, 1H, NH), 4.82(s, 1H, OH)。ESI-MS(*m/z*): 336.20[M+H]<sup>+</sup>。

将化合物 2(1.7 g, 5.1 mmol)溶于甲苯(20 mL), 再加入三乙胺(1.4 mL, 10.2 mmol), 回流下搅拌 24 h, 反应毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离纯化(体积比为乙酸乙酯: 甲醇=30: 1), 得到杂质 B(1.1 g, 收率 72.1%)。

### 3 讨论

本实验合成了维达列汀的 3 个主要杂质, 并通过核磁共振谱和质谱确证了化学结构。杂质 A~C 的设计合成路线简便适宜, 杂质 A 和杂质 C 均可作为合成杂质 B 的原料。本实验用 HPLC 面积归一法测定杂质的纯度, 结果显示 3 个杂质的

纯度均>95%。这达到了中国药品生物制品检定所规定的标准, 因此可以作为维达列汀的杂质对照品。合成的 3 个杂质对维达列汀原料药的质量控制有重要意义。

### REFERENCES

- [1] CROXTALL J D, KEAM S J. Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2008, 68(16): 2387-2409.
- [2] HUANG J Q, FU D X, HU X, et al. Vildagliptin: a novel oral antidiabetic agent [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2007, 16(6): 486-688.
- [3] DEACON C F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2181-2189.
- [4] CHIA C W, EGAN J M. Biology and therapeutic potential of GLP-1 in the treatment of diabetes [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 2(3): 295-301.
- [5] PI-SUNYER F X, SCHWEIZER A, MILLS D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type II diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76(1): 132-138.
- [6] KEATING G M. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2010, 70(16): 2089-2112.
- [7] HENNESS S, KEAM S J. Vildagliptin [J]. *Drugs*, 2006, 66(15): 1989-2001.
- [8] TAO Z, DENG Y, CHEN Y J, et al. Synthesis of main impurity of vildagliptin [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(12): 3489-3492.
- [9] SI X, ZHAO Y, CHENG X F, et al. Synthesis of vildagliptin: research advances [J]. *J Int Pharm Res(国际药学研究杂志)*, 2015, 42(2): 156-159.
- [10] HAN C M, YIN J, WANG F Y, et al. Improved synthesis of vildagliptin [J]. *Fine Chem(精细化工)*, 2015, 32(1): 69-72.
- [11] KUMAR N, DEVINENI S R, SINGH G, et al. Identification, isolation and characterization of potential process-related impurity and its degradation product in vildagliptin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016(119): 114-121.
- [12] DING J W, WANG Q Y, ZHANG Y. Synthesis of the degradation impurities of vildagliptin [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2015, 46(11): 1169-1172.

收稿日期: 2016-09-07

(本文责编: 李艳芳)